

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby – aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne

Chronic viral hepatitis – current epidemiological, clinical and therapeutic challenge

Andrzej Cieśla, Tomasz Mach

Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 69–73

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby, HBV, HCV, epidemiologia, patogenеза, leczenie.

Key words: viral hepatitis, HBV, HCV, epidemiology, pathogenesis, therapy.

Adres do korespondencji: dr n. med. Andrzej Cieśla, Klinika Gastrologii i Hepatologii oraz Klinika Chorób Zakaźnych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków, faks +48 12 424 73 80, e-mail: aciesla@su.krakow.pl

Streszczenie

Pomimo obniżenia zapadalności na wirusowe zapalenia wątroby (WZW) stwierdzany jest wzrost rozpoznań przewlekłego zapalenia (PZW) typu C i odległych następstw zakażenia HBV i HCV pod postacią marskości i pierwotnego raka wątroby. W niniejszym artykule przedstawiono epidemiologię, patogenеза oraz problematykę współczesnych metod terapii WZW. W leczeniu PZW B lekiem z wyboru pozostaje interferon alfa (IFN). W przypadku przeciwwskazań lub braku jego skuteczności zaleca się monoterapię analogami nukleozydowymi lub terapię skojarzoną z analogiem nukleotydom. W PZW C podstawą leczenia jest pegylowany IFN z rybawiryną. Nowe kierunki obejmują wprowadzenie inhibitorów polimerazy i proteazy HCV. Postęp w terapii przeciwwirusowej systematycznie zmniejsza chorobowość i śmiertelność PZW.

Zmniejszenie częstości występowania ostrego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) jest następstwem szczepień przeciw WZW, wprowadzenia profilaktyki po ekspozycji na zakażenie krwiopochodne, świadomości zagrożenia zakażeniem HIV, a także poprawy warunków socjalnych i ekonomicznych. Pomimo spadku zapadalności na WZW typu B i C stwierdzany jest stały wzrost rozpoznań przewlekłego zapalenia wątroby (PZW) typu C oraz marskości i pierwotnego raka wątroby (HCC) jako odległych następstw zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV). Rozpoznanie i kwalifikacja do terapii oparte na współczesnej diagnostyce dają możliwość włączenia skutecznego leczenia eliminującego zakażenie lub zwalniającego postęp choroby.

Abstract

Despite the fact of decrease of viral hepatitis morbidity rate, the increase of chronic hepatitis type C as well as cirrhosis and hepatocellular carcinoma caused by HBV and HCV infections has been reported. We present epidemiological aspects, pathogenesis and current methods of therapeutic procedures. Interferon alpha (IFN) is a drug of choice in the treatment of chronic hepatitis B. In patients with contraindicated or unsuccessful IFN therapy, nucleoside analogues may be useful in monotherapy or in combination with nucleotide analogues. In chronic hepatitis type C combination therapy with ribavirin and Peg IFN is recommended. New drugs including inhibitors of polymerase and protease of HCV may improve the efficacy of HCV therapy. Progress in antiviral therapy should lead to decrease of morbidity and mortality of chronic viral hepatitis.

Epidemiologia zakażenia HBV

Zakażenie HBV pozostaje ogólnosięciowym problemem zdrowotnym. Serologiczne markery przebytej infekcji (anty-HBc IgG) można stwierdzić aż u 2 mld osób, z tej grupy 200–350 mln pozostaje przewlekłymi nosicielami HBsAg, a w następstwie powikłań ok. 1 mln chorych umiera w ciągu roku [1]. Chorobowość zakażenia ma szeroki zakres – od bezobjawowego do żółtaczkowego i nadostrego uszkodzenia wątroby, obejmuje także powikłania przewlekłego zapalenia pod postacią marskości i HCC. W skali świata występują różnice w rozprzestrzenieniu zakażenia, ze strefami o dużej częstości dotyczącej 10% populacji przewlekłe zakażonych w krajach Azji i Afryki, z dominują-

cą wertykalną drogą szerzenia pomiędzy matką i nowo narodzonym dzieckiem [2].

Polska jest obszarem o niskiej częstości występowania zakażenia, przenoszonego horyzontalnie, głównie wśród osób dorosłych, z nosicielstwem HBsAg obejmującym ok. 1,5% populacji. Różnice epidemiologiczne wpływają na ekspresję zakażenia i warunkują odmienny klinicznie przebieg schorzenia. Zakażenie we wczesnym dzieciństwie wiąże się z immunologiczną tolerancją HBV, brakiem objawów klinicznych, 90% częstością przewlekania, z dużym ryzykiem odległych powikłań pod postacią marskości i HCC [2]. Zakażenie u osób dorosłych charakteryzuje się klinicznie objawowym ostrym WZW, niską (ok. 10%) częstością przewlekania i małym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Patogeneza zakażenia HBV

Naturalny przebieg zakażenia HBV jest kształtowany przez wzajemne oddziaływanie czynników związanych z wirusem i odpowiedzią organizmu na zakażenie. Uszkodzenie wątroby wywołane przez HBV stanowi konsekwencję immunologicznej odpowiedzi komórkowej; wirus nie ma prawdopodobnie bezpośrednich właściwości uszkodzających hepatocyt [3].

Zakażenie HBV przebiega trójfazowo z pierwszym okresem immunotolerancji, charakteryzującym się wysokim poziomem replikacji wirusa [2]. W zakażeniu perinatalnym faza ta utrzymuje się przez 2–3 dekady, z małym prawdopodobieństwem spontanicznej eliminacji HBV. Osoby dorosłe z prawidłową odpornością immunologiczną ograniczają czas trwania pierwszej fazy do okresu inkubacji poprzedzającego ostre WZW. W fazie drugiej, w następstwie wzrostu odporności, nasila się aktywność zapalno-martwicza miąższu wątroby z podwyższeniem aktywności ALAT, częściowym ograniczeniem replikacji HBV i wystąpieniem objawowego okresu ostrego WZW lub zaostrzeń PZW B powtarzających się przez kilka lub kilkanaście lat. W następstwie serokonwersji HBeAg do anty-HBe normalizują się aminotransferazy, stwierdzana jest znacząca redukcja poziomu HBV DNA w surowicy krwi [4]. Zanik HBeAg i wytworzenie anty-HBe przebiega z integracją materiału genetycznego HBV z genomem zakażonej komórki oraz towarzyszącym biochemicznym i histologicznym ustąpieniem aktywności zapalnej. Przypadki z dodatnim HBsAg, brakiem replikacji i prawidłową aktywnością ALAT są kwalifikowane do stanu nieaktywnego nosicielstwa. W przypadku braku marskości pacjenci mają dobre rokowanie, nie można jednak wykluczyć reaktywacji zapalenia w następstwie znaczącej immunosupresji lub mutacji do wariantu HBe minus. Eliminacja HBsAg dotyczy 1–2% chorych dorosłych z PZW B w okresie jednego roku i 0,05% zakażonych w okresie dzieciństwa.

Mutant HBe minus przewlekłego zapalenia wątroby typu B

Różnice związane z PZW B, z dodatnim HBeAg, z wysoką replikacją i HBeAg ujemnym nisko replikującym, komplikuje występowanie wariantu HBe minus PZW B. Wariant HBe minus PZW B charakteryzuje się brakiem antygenu HBe, z równoczesną obecnością znaczników wzmożonej replikacji określaną wysokim poziomem surowiczego HBV DNA i obecnością śródwątrobowej ekspresji HBcAg, a także podwyższonymi wartościami ALAT, histologicznymi cechami aktywnego uszkodzenia wątroby oraz ciężkim i postępującym przebiegiem zapalenia prowadzącym do marskości i HCC [5].

Przyczyną wystąpienia wariantu HBe minus PZW B jest mutacja w regionie *precore* genomu HBV zaburzająca transkrypcję lub translację z następowym brakiem syntezy białek HBeAg [5]. Mutacje te występują w późnym okresie PZW B, najczęściej u chorych zakażonych we wczesnym dzieciństwie. Mutacja ta należy do zmian genetycznych powstających naturalnie, wprowadzenie terapii przeciwwirusowej analogami nukleozydowymi/nukleotydowymi (analogi NN) stało się przyczyną mutacji odpowiedzialnych za oporność lekową.

Leczenie zakażenia HBV

Celem przeciwwirusowego leczenia PZW B jest eradykacja zakażenia lub znaczna supresja replikacji HBV prowadząca do remisji schorzenia z zahamowaniem postępu do marskości i HCC [6]. Obniżenie replikacji HBV DNA poniżej progu 10^3 – 4 kopii wirionów/ml u większości zakażonych łączy się z normalizacją biochemiczną i histopatologiczną oraz zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju HCC [7]. W PZW HBe plus serokonwersja w układzie HBe jest punktem docelowym leczenia, wiąże się z trwałą redukcją replikacji wirusa, utrzymującą się po zakończeniu terapii. W PZW HBe minus przerwanie terapii przeciwwirusowej, pomimo znacznego zahamowania replikacji HBV, może prowadzić do nawrotu schorzenia, szczególnie niebezpiecznego u chorych z marskością. Kryterium włączenia terapii przeciwwirusowej jest utrzymywanie się replikacji HBV powyżej 10^4 – 5 kopii wirionów/ml oraz aktywny biochemiczny i histologiczny proces chorobowy.

Interferon alfa (IFN)

IFN charakteryzuje się immunomodulacyjnym i przeciwwirusowym mechanizmem działania, z mniejszą aktywnością hamowania replikacji HBV, ale dużym wpływem na klirens zakażonych hepatocytów [8]. IFN nie wywołuje zjawiska lekooporności.

IFN rekomendowany jest w leczeniu PZW HBe plus i minus, ze średnim lub dużym stopniem stanu zapalno-

-martwiczego, bez objawów dekompensacji marskości, z ALAT w granicach 2–5-krotnych wartości referencyjnych, z HBV DNA zbliżonym do poziomu 10^4 – 5 kopii/ml [9]. W PZW B HBe plus IFN jest lekiem z wyboru, stosowanym w krótkiej terapii 6 mies., powodującym serokonwersję HBs u 5–10%, HBe u 32% leczonych [10]. W wariantcie PZW B HBe minus eliminacja HBV DNA z normalizacją ALAT dotyczy ok. 19% chorych, trwałość tej odpowiedzi nie jest potwierdzona, a rekomendowany czas terapii wynosi co najmniej rok [11]. Efekty uboczne terapii obejmują supresję szpiku kostnego, możliwość indukcji chorób autoimmunologicznych, wystąpienie zaburzeń psychicznych oraz dekompensacji wątroby [12].

Analogi nukleozydowe i nukleotydowe

Mechanizm działania analogów NN polega na blokowaniu polimerazy HBV DNA. Biochemiczną i histologiczną odpowiedź warunkuje indukcja wielolagarytmicznej supresji surowiczego HBV DNA [13]. Korzystne cechy terapii analogami NN obejmują dobrą kliniczną tolerancję, stosowanie doustnej formy leku, duże bezpieczeństwo terapii, możliwość leczenia chorych z ciężkim uszkodzeniem układu odpornościowego i zaawansowaną chorobą wątroby [10]. Niekorzystne cechy terapii to brak serokonwersji HBs, nieokreślony czas leczenia, nawrotowość po odstawieniu terapii mogąca przebiegać z ciężkim zaostreniem choroby wątroby oraz możliwość indukcji lekooporności. Czynniki zwiększającymi prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie są: wysoki wyjściowy ALAT, wysoki wskaźnik histologicznej aktywności zapalnej i włóknienia, krótki okres zakażenia, a także brak oporności lekowej. Wysoki poziom HBV DNA, w przeciwieństwie do IFN, nie zmniejsza prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie analogami NN.

Ogólny kierunek leczenia analogami NN wiąże się z istotnym zahamowaniem replikacji HBV zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Czas leczenia analogami NN w większości przypadków PZW B pozostaje jednak nieokreślony [10]. Serokonwersja HBs jest rzadka, u większości chorych wskazana jest długotrwała terapia. Roczne leczenie wywołuje odpowiedź wirusologiczną, biochemiczną, histologiczną u 2/3 chorych. Próba zakończenia terapii możliwa jest przy zupełnym zahamowaniu replikacji i braku objawów granicznej kompensacji wątroby. Im dłuższy jest czas kontynuowania terapii ze znacznym zahamowaniem replikacji, tym większa szansa utrwalenia efektu po zakończeniu leczenia oraz mniejsze ryzyko lekoopornej mutacji w trakcie leczenia [14].

Brak pełnego zahamowania replikacji w trakcie terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia lekoopornej mutacji HBV. Zmieniając sekwencję aminokwasów, mutacja ge-

nu odwrotnej transkryptazy zniekształca konformację kieszonki nukleoz(t)ydowej enzymu [15]. Brak dopasowania analogu NN do zmutowanej transkryptazy zaburza blokowanie enzymu, zwiększa replikację HBV, z czasem prowadzi do utraty klinicznych korzyści ze stosowanego leczenia. Czynniki ryzyka wystąpienia oporności na analogi NN są: przedłużone leczenie, monoterapia, immunosupresja, zakażenie wariantem HBe minus, wyjściowo niski ALAT i wysoki wskaźnik masy ciała. Wystąpienie oporności lekowej wymaga zmiany lub dodania do analogu nukleozydowego analogu nukleotydowego.

W PZW B HBe plus możliwa jest monoterapia analogami nukleozydowymi, a w przypadkach wydłużania terapii PZW B HBe minus lub marskości wątroby racjonalną opcją wydaje się skojarzone leczenie lamiwudyny z adefowirem lub terapia entekawirem.

Zakażenie HCV – dane epidemiologiczne

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) ewoluował w ciągu kilku tysięcy lat w ścisłym związku z gatunkiem ludzkim. Obecnie na świecie zakażonych jest ok. 170 mln osób, w tym 500–700 tys. w Polsce. Wirus ten odpowiada za 20–40% wszystkich przewlekłych uszkodzeń wątroby [16].

W latach 90. częstość ostrego WZW C obniżyła się o 80%, ale wpłynęło to na poprawę stanu epidemiologicznego prawdopodobnie dopiero za 20–30 lat [17]. Pomimo obniżenia częstości nowych zakażeń HCV zwiększa się liczba rozpoznań PZW C oraz jego powikłań. Większość chorych z PZW C to pacjenci bezobjawowi, o nieustalonym epidemiologicznie źródle zakażenia. Nowe zachorowania, występujące najczęściej w okresie dorastania i wczesnej dorosłości, są następstwem kontaktów seksualnych z osobami zakażonymi, innych ryzykownych zachowań w postaci stosowania narkotyków, wykonywania tatuaży lub naruszeń ciągłości skóry. Wykrycie schorzenia następuje zwykle w wieku 30–50 lat, u chorych już ze średnio zaawansowaną lub zaawansowaną chorobą wątroby.

Patogeneza zakażenia HCV

Charakterystyczną cechą zakażenia HCV jest niska (ok. 1%) częstość objawowego ostrego WZW, z bardzo wysokim odsetkiem (60–85%) przewlekłego procesu chorobowego [18]. Istnieje mało danych tłumaczących przetrwanie zakażenia u osób zdrowych z prawidłową odpowiedzią immunologiczną. Cechą charakterystyczną pacjentów eliminujących zakażenie jest żywa, poliklonalna odpowiedź humoralna i komórkowa skierowana przeciwko zmieniającym się epitopom wirusa. Zmiany determinant antygenowych wirusa wynikają z wysokiego wskaźnika replikacji i mutacji. Następstwem dużej częstości mutacji jest powstawanie heterogenicznej po-

pulacji HCV, o 90–95% stopniu pokrewieństwa. Eradykacja tak zróżnicowanego zakażenia HCV wydaje się możliwa jedynie u osób, których odpowiedź immunologiczna jest ukierunkowana wobec dużej liczby zbliżonych determinant antygenowych. Chociaż HCV prowadzi do wątrobowego zapalenia i często (w ok. 50% przypadków) stłuszczenia, najistotniejszym następstwem przewlekłego zakażenia jest rozwój wątrobowego włóknienia. W okresie 10–20 lat od zakażenia istnieje 20% prawdopodobieństwo wystąpienia marskości, niewiele jest dostępnych informacji na temat postępu choroby po 30 latach (HCV został zidentyfikowany w 1989 r.).

Leczenie PZW C

Podstawą leczenia PZW C jest zahamowanie replikacji HCV z eradykacją zakażenia warunkujące regresję zmian histologicznych, redukcję powikłań i zwiększenie przeżycia chorych. Od czasu wprowadzenia IFN w monoterapii do aktualnie stosowanego IFN w formie pegylowanej z rybawiryną (RBV) skuteczność leczenia wzrosła z 10–20% do ponad 50% w genotypie 1. HCV i 70–80% w genotypie 2. lub 3. [19, 20].

Kandydatami do terapii są chorzy z obecnością HCV RNA, ze średnim lub ciężkim nasileniem zmian zapalno-martwiczych i obecnością włóknienia wątroby. Zasadą kwalifikacji jest wybór pacjentów, u których korzyść leczenia przewyższa ryzyko jego wprowadzenia. Terapia nie przynosi wielu korzyści u chorych z mało nasiloną chorobą wątroby, wysokim ryzykiem powikłań i małym prawdopodobieństwem odpowiedzi, natomiast najbardziej efektywna jest u chorych z podwyższonym ryzykiem rozwoju marskości oraz największym prawdopodobieństwem odpowiedzi dotyczącym zakażonych genotypem 2. i 3., a także niskim poziomem wirerii.

Zastosowanie przeciwwirusowej terapii jest ekonomicznie korzystne w stosunku do nakładów wymaganych w leczeniu następstw PZW C. Nawet w przypadku terapii z brakiem odpowiedzi wirusologicznej stwierdzana jest histologiczna poprawa, co u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem mięjszu wątroby skłania do przedłużania leczenia przeciwwirusowego.

Rekomendowanym czasem terapii w zakażeniu genotypem 1. i 4. jest 48 tyg., a w przypadku genotypu 2. i 3. – 24 tyg. Strategia indywidualizacji terapii wprowadza modyfikacje w wymaganym czasie leczenia [21, 22]. Standardem pozostaje terapia skojarzona pegylowanym IFN z RBV.

RBV jest analogiem nukleozydowym, którego mechanizm działania nie jest jednoznaczny. Efekt RBV rozwija się dopiero po istotnej redukcji obciążenia wirusowego, w wyniku zastosowania IFN. Klinicznym następstwem włączenia RBV jest zwiększenie skuteczności leczenia, spowodowane redukcją nawrotu zakażenia po zakończeniu terapii.

Podobnie jak w PZW B, w zakażeniu HCV działanie IFN obejmuje złożony mechanizm przeciwwirusowy oraz immunomodulacyjny. Wyższa skuteczność pegylowanego IFN jest następstwem lepszego dopasowania farmakodynamiki leku do kinetyki zakażenia HCV.

Redukcja HCV RNA w terapii IFN obejmuje dwie fazy. W fazie pierwszej, trwającej kilka dni, następuje szybki spadek poziomu wirerii, w fazie drugiej, w ciągu tygodni lub miesięcy obniżanie ładunku wirusa jest następstwem eliminacji zakażonych hepatocytów.

Zmiany poziomu wirerii w leczeniu przeciwwirusowym oznaczane są wyjściowo oraz w 4. lub 12., 48. i 72. tyg. Tak wyznaczone punkty umożliwiają określenie skuteczności oraz konieczności skrócenia lub wydłużenia terapii.

Szybka odpowiedź wirusologiczna w 4. tyg. u osób z wyjściowo niską wirerią poniżej ok. 400–600 tys. IU/ml umożliwia zakończenie terapii w 12. tyg. [21, 22]. Wczesna odpowiedź wirusologiczna w 12. tyg. z obniżeniem ładunku wirusa co najmniej 100 × (mniejsza lub równa 2 log 10) w stosunku do wartości wyjściowych, łączy się z ok. 60–70% prawdopodobieństwem trwałej odpowiedzi i tylko 3% możliwości jej osiągnięcia przy mniejszej redukcji. Brak HCV RNA w surowicy krwi w 24. tyg. od zakończenia terapii jest traktowany jako trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR – *sustained virologic response*).

Podsumowanie

W PZW B lekiem z wyboru pozostaje IFN alfa. W przypadku przeciwwskazań lub braku jego efektywności zalecaną formą leczenia jest zastosowanie nowych analogów nukleozydowych o dużym potencjale hamowania replikacji HBV lub terapii skojarzonej z analogiem nukleotydowym zmniejszających ryzyko występowania mutacji lekowych.

Współczesna terapia PZW C jest skuteczna u około połowy chorych, mało dostępna z powodu wysokich kosztów i obciążona działaniami niepożądanymi. Próby optymalizacji leczenia dotyczą wprowadzenia nowych form IFN i RBV o zwiększonej skuteczności i mniejszych objawach ubocznych. Obejmują także strategię indywidualizacji terapii z wydłużaniem okresu stosowania u chorych nieodpowiadających i zagrożonych progresją schorzenia lub skrócenia w przypadkach szybkiej i pełnej odpowiedzi. Kierunki nowych metod leczenia dotyczą wprowadzania swoistych inhibitorów polimerazy i proteazy HCV oraz prób immunomodulacji, jednak z IFN jako podstawą terapii.

Piśmiennictwo

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 733–45.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107.

3. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-30; erratum: *N Engl J Med* 2004; 351: 351.
4. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-35.
5. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002; 9: 52-61.
6. Liaw YF, Leung N, Guan R i wsp. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239-45.
7. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ i wsp. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105-17.
8. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD i wsp. Peginterferon alfa 2a (40kD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
9. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
10. Hoofnagle JH. Hepatitis B – preventable and now treatable. *N Engl J Med* 2006; 10: 1074-76.
11. Marcellin P, Lau GK, Bonino F i wsp. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
12. Robins GW, Scott LJ, Keating GM. Peginterferon-alfa-2a (40kD): a review of its use in the management of patients with chronic hepatitis B. *Drugs* 2005; 65: 809-25.
13. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P i wsp. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883-91.
14. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ i wsp. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81.
15. Yang H, Qi X, Sabogal A i wsp. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistant HBV. *Antivir Ther* 2005; 10: 625-33.
16. WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 5-47.
17. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 321-27.
18. Alberti A, Chemello L, Benvegnu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 suppl. 1: 17-24.
19. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR i wsp. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL i wsp. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
21. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P i wsp. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks Peginterferon alfa-2a (40kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
22. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P i wsp. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103.

Sprostowanie

Z winy redakcji w 1. numerze *Przeglądu Gastroenterologicznego* 2007 r. na str. 5. w artykule prof. dr. hab. n. med. Macieja Kaczmarekiego i wsp. pt. *Zarzucanie treści żółdkowej i/lub dwunastniczej do przetyku u pacjentów w wieku rozwojowym a skuteczność stosowanej terapii* nie zamieszczono przypisu do zdania: „Ostatnie 20-lecie obfituje w znaczącą liczbę publikacji medycznych, zagranicznych i polskich, poświęconych tej problematyce klinicznej, w tym pochodzących również z III Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku”*, który powinien brzmieć: *„Ze względu na limitowaną liczbę piśmiennictwa nie zacytowano prac z ośrodków klinicznych z Bydgoszczy, Gdańska, Wrocławia i innych ośrodków klinicznych, poświęconych tej tematyce”.

Redakcja przeprasza za zaistniałe niedopatrzenie.